

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. März 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/24654 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 217/22,
A61K 31/472

(DE). TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Hügel-
strasse 1/1, 69469 Weinheim (DE). GLEITZ, Johannes
[DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE).
BARNES, Christopher [GB/DE]; Allcestrasse 21, 65812
Bad Soden (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/10786

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. September 2001 (18.09.2001)

(74) Anwalt: ISENBRUCK, Günter; Bardehle, Pagenberg,
Dost, Altenburg, Geissler, Isenbruck, Theodor-Heuss-An-
lage 12, 68165 Mannheim (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 46 272.3 19. September 2000 (19.09.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DORSCH, Dieter
[DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ram-
stadt (DE). JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner Ring
14, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). MEDERSKI,
Werner [DE/DE]; Am Ohlenberg 29, 64390 Erzhausen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AMINO HETEROCYCLIC COMPOUNDS (FACTOR X_A INHIBITORS 14)

(54) Bezeichnung: AMINOHETEROCYCLLEN (FAKTOR X_A INHIBITOREN 14)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein the substituents R¹, R², R³, R⁴, W, D and I are defined
as per claim (1). The compounds are suitable for producing medicaments for combating thrombo-embolic disorders.

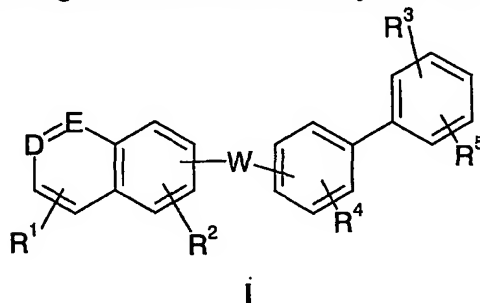
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), wobei die Substituenten R¹, R², R³, R⁴, W, D, I die
Anspruch (1) angegebene Bedeutung aufweisen. Die Verbindungen eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung
thromboembolischer Erkrankungen.

WO 02/24654 A1

USN: 10/662,046
FILED: SEPTEMBER 11, 2003

Aminoheterocyclen (Faktor X_a Inhibitoren 14)

Die Erfindung betrifft Aminoheterocyclen der allgemeinen Formel I,



worin bedeuten:

-D=E-	-N=C(NH ₂)- oder -C(NH ₂)=N-
R ¹ , R ²	unabhängig voneinander H, A, OR ⁶ , N(R ⁶) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NR ⁶ COA, NR ⁶ COAr', NR ⁶ SO ₂ A, NR ⁶ SO ₂ Ar', COOR ⁶ , CON(R ⁶) ₂ , CONR ⁶ Ar', COR ⁷ , COAr', S(O) _n A
R ³	SO ₂ (NR ⁶) ₂ , S(O) _n A, CF ₃ , COOR ⁶ , OA, CN,
R ⁴ , R ⁵	unabhängig voneinander H, A, OR ⁶ , N(R ⁶) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NR ⁶ COA, NR ⁶ COAr', NR ⁶ SO ₂ A, NR ⁶ SO ₂ Ar', COOR ⁶ , CON(R ⁶) ₂ , CONR ⁶ Ar', COR ⁷ , COAr', S(O) _n A
R ⁶	H, A, [C(R ⁷) ₂] _n Ar' oder [C(R ⁷) ₂] _n Het
R ⁷	H oder A
W	CONR ⁶ C(R ⁶) ₂ CONR ⁶ [C(R ⁶) ₂] _l -, -NR ⁶ C(R ⁶) ₂ CONR ⁶ [C(R ⁶) ₂] _l -, -[C(R ⁶) ₂] _m CONR ⁶ [C(R ⁶) ₂] _l - oder -OC(R ⁶) ₂ CONR ⁶ [C(R ⁶) ₂] _l -
A	Alkyl mit 1 - 20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CH=CH-Gruppen und auch 1 - 7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
Ar	unsubstituiertes oder ein, zwei oder dreifach durch A, Ar', Het, OR ⁶ , N(R ⁶) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NR ⁶ COA, NR ⁶ COAr', NR ⁶ SO ₂ A, NR ⁶ SO ₂ Ar', COOR ⁶ ,

- 2 -

		CON(R ⁶) ₂ , CONR ⁶ Ar', COR ⁷ , COAr', SO ₂ NR ⁶ , S(O) _n Ar' oder S(O) _n A substituiertes Phenyl oder Naphthyl
5	Ar'	unsubstituiertes oder ein, zwei oder dreifach durch A, OR ⁷ , N(R ⁷) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NR ⁷ COA, NR ⁷ SO ₂ A, COOR ⁷ , CON(R ⁷) ₂ , COR ⁷ , SO ₂ NR ⁷ oder S(O) _n A sub- stituiertes Phenyl oder Naphthyl
10	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesät- tigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/ oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein, zwei- oder dreifach durch A, OR ⁷ , N(R ⁷) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NR ⁷ COA, NR ⁷ SO ₂ A, COOR ⁷ , CON(R ⁷) ₂ , COR ⁷ , SO ₂ NR ⁷ , S(O) _n A und/oder 15 Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,
	Hal	F, Cl, Br oder I
	n	0, 1 oder 2
	m	1 oder 2
20	l	0 oder 1

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

25 Die in der oben angegebenen Reste R⁶ sollen dabei, sofern sie mehrmals
in einer Verbindung vorkommen, unabhängig voneinander sein und jeweils
einzeln jede der für R⁶ angegebene Bedeutung annehmen können.

30 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Ra-
cemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoho-
late dieser Verbindungen.

35 Zur Bekämpfung von durch Verletzungen verursachten Blutungen besitzt
der menschliche Organismus einen Mechanismus, durch den mit Hilfe von
Blutgerinnseln ein schneller Wundverschluss erreicht wird. Blutgerinnsel
bilden sich durch eine Serie von Zymogenaktivierungen. Im Verlauf dieser
enzymatischen Kaskade katalysiert jeweils die aktivierte Form eines Fak-
tors die Aktivierung des nächsten. Da dieser Prozeß katalytischer Natur ist,

genügen kleinste Mengen des auslösenden Faktors, um die Kaskade in Gang zu setzen. Durch die Vielzahl der Schritte wird eine große Verstärkung erreicht, die eine schnelle Antwort auf die Verletzung gewährleistet. Die plasmatische Gerinnung nach einer Gewebsläsion kann auf exogenem Weg durch die Freisetzung von Gewebsthrombokinase erfolgen. Die entsprechende Reaktionsfolge wird als extravaskuläres System (Extrinsik-System) bezeichnet und läuft innerhalb von Sekunden ab. Die Gerinnung kann auch auf endogenem Weg durch Thrombozythenzerfall ausgelöst werden. Diese Reaktionsfolge, die als intravaskuläres System bezeichnet wird, läuft innerhalb von Minuten ab. Beide Systeme münden in eine abschließende gemeinsame Folge von Schritten, die zur Bildung eines Fibringerinnsels führen. Das intravaskuläre und das extravaskuläre System beeinflussen sich in vivo gegenseitig. Beide sind für den vollständigen Ablauf der Blutgerinnung notwendig.

So wichtig eine schnelle Blutgerinnung für den Verschluß von Verletzungen ist, ist es doch bei bestimmten Erkrankungen erforderlich, die Blutgerinnung zu hemmen um z.B. die Bildung von Thromben in Gefäßen zu vermeiden. Dabei sollte möglichst gezielt und selektiv in die Blutgerinnungskaskade eingegriffen werden um die Inhibierung möglichst genau steuern und unerwünschte Nebenwirkungen vermeiden zu können.

Faktor X_a ist eine Serinprotease der Blutgerinnungskaskade, welche durch Aktivierung des Faktors X gebildet wird. Diese Aktivierung erfolgt beim intravaskulären Weg durch den Faktor IX_a , wobei diese Reaktion durch den antihämophilen Faktor ($VIII_a$) stimuliert wird. Durch den Faktor X_a wird anschließend Prothrombin in Thrombin umgewandelt. Das proteolytische Enzym Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die sich spontan zu geordneten faserförmigen Strukturen zusammenlagern, die man als Fibrin bezeichnet. Das Gerinnsel, das durch die spontane Aggregation von Fibrinmonomeren entsteht, wird durch kovalente Quervernetzungen zwischen den Seitenketten verschiedener Moleküle in den Fibrinfasern stabilisiert. Dazu bilden sich zwischen spezifischem Glutamin und Lysin Seitenketten in einer Transamidierungsreaktion Peptidbindungen. Diese Quervernetzung wird durch ein Enzym katalysiert, das man als Faktor $XIII_a$ bezeichnet.

Beim extravaskulären System erfolgt die Aktivierung des Faktors X durch den Gewebefaktor sowie den Faktor VII.

5 Eine Inhibierung des Faktor X_a erlaubt einen gezielten Eingriff in die Blutgerinnung, da hierbei keine anderen Prozesse beeinflußt werden. Dies ist vorteilhafter als beispielsweise eine Inhibierung von Thrombin, da Thrombin nicht nur die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin katalysiert, wie auch die Umwandlungen von Faktor VIII in $VIII_a$, Faktor V in V_a sowie
10 Faktor XI in XI_a , sondern beispielsweise auch Thrombozyten aktiviert. Es sind daher vielfältige Forschungsaktivitäten zur Entwicklung von Inhibitoren des Faktors X_a unternommen worden, die zur Entwicklung diverser Substanzklassen geführt hat.

15 In der WO 99/11657 werden 1-Amino-7-isochinolinderivate beschrieben, die als Inhibitoren von Serinproteasen wirken. In der WO 99/11658 werden m-Benzamidinderivate beschrieben, welche als Serinprotease-Inhibitoren wirken. Weiterhin werden in der WO 99/10316 3-Amidinoanilinderivate be-
20 schrieben, die als Inhibitoren des aktivierten Blutgerinnungsfaktors X_a wirken.

Aufgabe der Erfindung ist es, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

25 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie inhibierende Eigenschaften für die Faktoren X_a und VII_a und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen, wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.
30

Besonders bevorzugte Verbindungen sind im weiteren genannt:

35

- 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-
acetamid (1),
2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid
(2),
5 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-hexansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-
yl)-amid (3),
2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-
4-yl)-amid (4),
2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
10 amid (5),
2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-
phenyl-acetamid (6),
2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-
methyl-butyramid (7),
15 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-3-methyl-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
butyramid (9),
2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-4-methyl-pentansäure-(2'-methansulfonyl-
biphenyl-4-yl)-amid (11),
2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-2-phenyl-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
20 acetamid (12),
2-(1-Amino-isochinolin-7-ylamino)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-
phenyl-propionamid (14),
2-(2-Amino-chinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-
yl)-amid (21),
25 2-(1-Amino-isochinolin-5-yloxy)-hexansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-
yl)-amid (81),
2-(1-Amino-isochinolin-5-yloxy)-hexansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
amid (82),
2-(1-Amino-isochinolin-5-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-
4-yl)-amid (83),
30 2-(1-Amino-isochinolin-5-yloxy)-pentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
amid (84),
2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-
4-ylmethyl)-amid (85),
35 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-
2-ylmethyl)-amid (86),

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (87),

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid (88),

5 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-amid (89),

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(3'-cyano-biphenyl-4-yl)-amid (90).

10 Im weiteren sind besondere Ausführungsformen der Verbindungen der Formel I aufgeführt, wobei in den Tabellen jeweils eine verallgemeinerte Form der Gruppe der Verbindungen angegeben ist. Der in den Formel angegebene Rest R^6 weist dabei die oben angegebene Bedeutung auf. Weiter steht der Buchstabe A für die Gruppierung –O- oder –NH- und X
15 steht für –CH₃ oder –NH₂.

Eine erste bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I ist in Tabelle I aufgeführt, wobei die Verbindungen jeweils von der allgemeinen Formel II erfaßt werden.

20

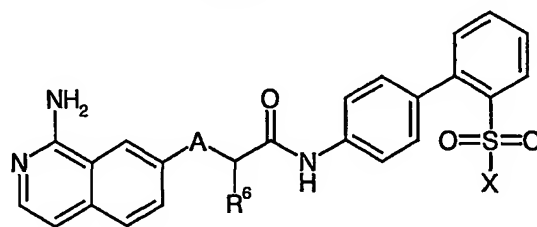
25

30

35

Tabelle 1

5



II

10

15

20

25

30

35

Nummer	A	R ⁶	X	ESI-MS
1	O	-H	-CH ₃	448
2	O	-H	-NH ₂	449 ^a
3	O		-CH ₃	504
4	O		-CH ₃	490
5	O		-NH ₂	491 ^a
6	O		-CH ₃	524
7	O		-CH ₃	490 ^b
8	O		-CH ₃	
9	O		-NH ₂	491 ^a
10	O		-NH ₂	
11	O		-CH ₃	504
12	O		-NH ₂	525 ^a
13	NH		-CH ₃	
14	NH		-CH ₃	
15	NH		-CH ₃	

5

10

15

14	NH		-CH ₃	537 ^b
15	NH		-CH ₃	
16	NH		-NH ₂	
17	NH		-NH ₂	
18	NH		-NH ₂	
19	NH		-NH ₂	
20	NH		-NH ₂	

20

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen wird von den Chinolin-derivaten der Formel III gebildet. Besonders bevorzugte Ausführungsformen sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2

25

30

35

III				
Nummer	A	R ⁶	X	ESI-MS
21	O		-CH ₃	490
22	O		-CH ₃	
23	O		-CH ₃	

5

10

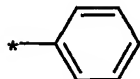
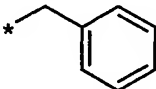
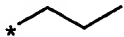


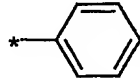
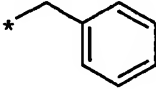
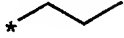


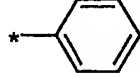
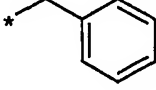
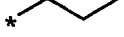


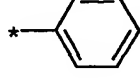
15

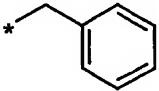
20

25

30

35

24	O		-CH ₃	
25	O		-CH ₃	
26	O		-NH ₂	
27	O		-NH ₂	
28	O		-NH ₂	
29	O		-NH ₂	
30	O		-NH ₂	
31	NH		-CH ₃	
32	NH		-CH ₃	
33	NH		-CH ₃	
34	NH		-CH ₃	
35	NH		-CH ₃	
36	NH		-NH ₂	
37	NH		-NH ₂	
38	NH		-NH ₂	
39	NH		-NH ₂	

40	NH		-NH ₂	
----	----	---	------------------	--

- 5 Eine weitere Gruppe bevorzugter Isochinolinderivate kann durch die Formel IV dargestellt werden. Spezielle Verbindungen, die in diese Gruppe fallen, sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3

10

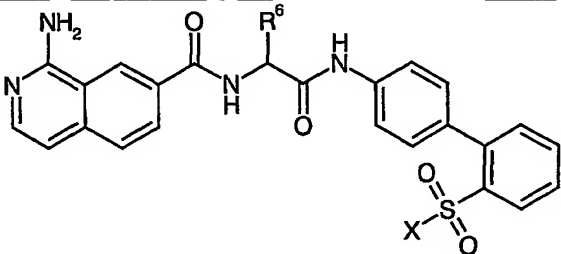
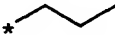


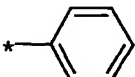
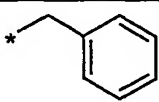



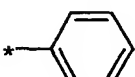
15

20

25

30

35

 IV				
Nummer	A	R ⁶	X	ESI-MS
41	O		-CH ₃	
42	O		-CH ₃	
43	O		-CH ₃	
44	O		-CH ₃	
45	O		-CH ₃	
46	O		-NH ₂	
47	O		-NH ₂	
48	O		-NH ₂	
49	O		-NH ₂	

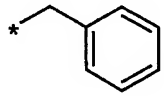
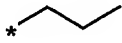


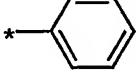
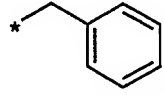
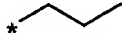


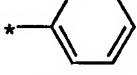
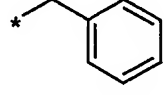
5

10

15

20

25

50	O		-NH ₂	
51	NH		-CH ₃	
52	NH		-CH ₃	
53	NH		-CH ₃	
54	NH		-CH ₃	
55	NH		-CH ₃	
56	NH		-NH ₂	
57	NH		-NH ₂	
58	NH		-NH ₂	
59	NH		-NH ₂	
60	NH		-NH ₂	

30

35

Die entsprechenden Chinolinderivate der Formel V bilden eine weitere Gruppe bevorzugter Verbindungen. Bevorzugte Verbindungen sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4

5

10

Nummer	A	R ⁶	X	ESI-MS
61	O		-CH ₃	
62	O		-CH ₃	
63	O		-CH ₃	
64	O		-CH ₃	
65	O		-CH ₃	
66	O		-NH ₂	
67	O		-NH ₂	
68	O		-NH ₂	
69	O		-NH ₂	
70	O		-NH ₂	
71	NH		-CH ₃	
72	NH		-CH ₃	

15

20

25

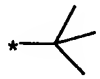
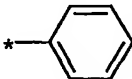
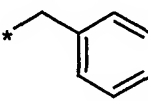
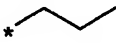

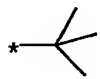
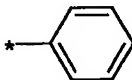
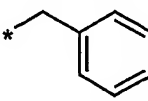
30

35

5

10

15

73	NH		-CH ₃	
74	NH		-CH ₃	
75	NH		-CH ₃	
76	NH		-NH ₂	
77	NH		-NH ₂	
78	NH		-NH ₂	
79	NH		-NH ₂	
80	NH		-NH ₂	

20

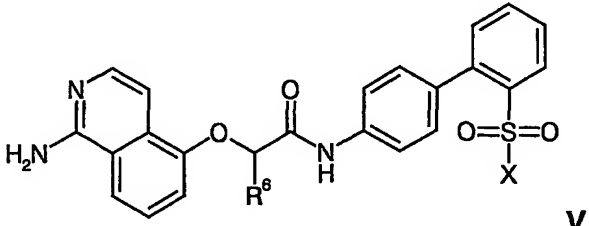
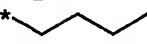

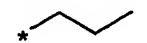
Schließlich wird noch eine bevorzugte Gruppe von den Isochinolinderivaten der Formel VI gebildet. In Tabelle 5 sind bevorzugte Vertreter dieser Gruppe tabellarisch zusammengefaßt.

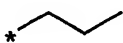
25

Tabelle 5

30

35

			
Nummer	R ⁶	X	ESI-MS
81		-CH ₃	504
82		-NH ₂	505
83		-CH ₃	490

84		-NH ₂	491 ^a
----	---	------------------	------------------

Der Abstand zwischen dem Biphenylteil und dem Isochinolinteil läßt sich durch Einfügen von CH₂-Gruppen vergrößern. Zwei Beispiele sind in den Tabellen 6 und 7 gezeigt.

Tabelle 6

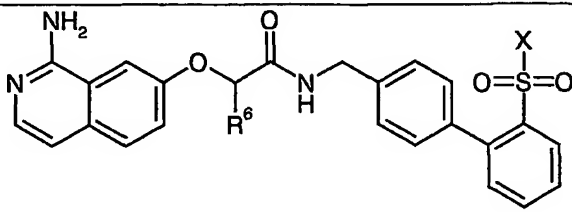
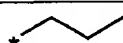
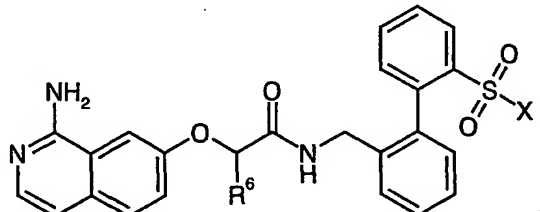
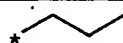
 <p style="text-align: right;">VII</p>			
Nummer	R ⁶	X	ESI-MS
85		-CH ₃	504

Tabelle 7

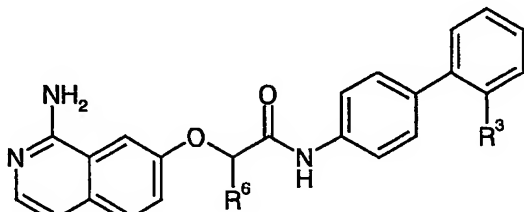
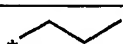

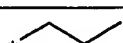
 <p style="text-align: right;">VIII</p>			
Nummer	R ⁶	X	ESI-MS
86		-CH ₃	504

Zur Variation der Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen läßt sich auch die Gruppe im Biphenylteil variieren. Beispiele sind in Tabelle 8 dargestellt. Die dort gezeigten Gruppen lassen sich auch mit den in den Tabellen 1 bis 6 gezeigten Substitutionsmustern kombinieren.

Tabelle 8

5

10

			
IX			
Nummer	R ⁶	R ³	ESI-MS
87	* 	-SO ₂ CH ₂ CH ₃	504
88	* 	-OCH ₃	442
89	* 	-CN	437

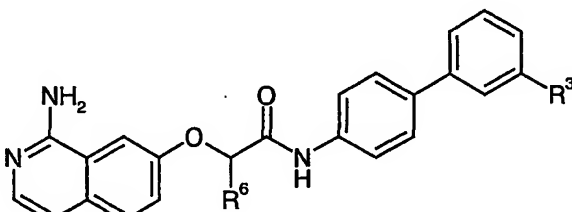
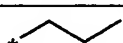
15

Das Substitutionsmuster im Biphenylteil ist nicht auf eine besondere Position festgelegt. Eine andere mögliche Struktur der erfindungsgemäßen Verbindungen ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9

20

25

			
X			
Nummer	R ⁶	R ³	ESI-MS
90	* 	-CN	437

30

Die Verbindungen der oben gezeigten Formeln I bis X müssen nicht notwendigerweise in optisch reiner Form vorliegen. Eine inhibierende Wirkung zeigen auch die Racemate. Bei den optisch reinen Formen können die R- und S- unterschiedlich stark hemmende Wirkung aufweisen.

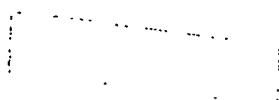
35

Die Verbindungen der Formel I lassen sich nach an sich bekanntem Verfahren herstellen. Einige beispielhafte Synthesewege werden im weiteren vorgestellt.

- 5 Ein erster Syntheseweg ist in Schema 1 dargestellt. Auf diesem Weg wurde beispielsweise die Verbindung 4 hergestellt.

10

15



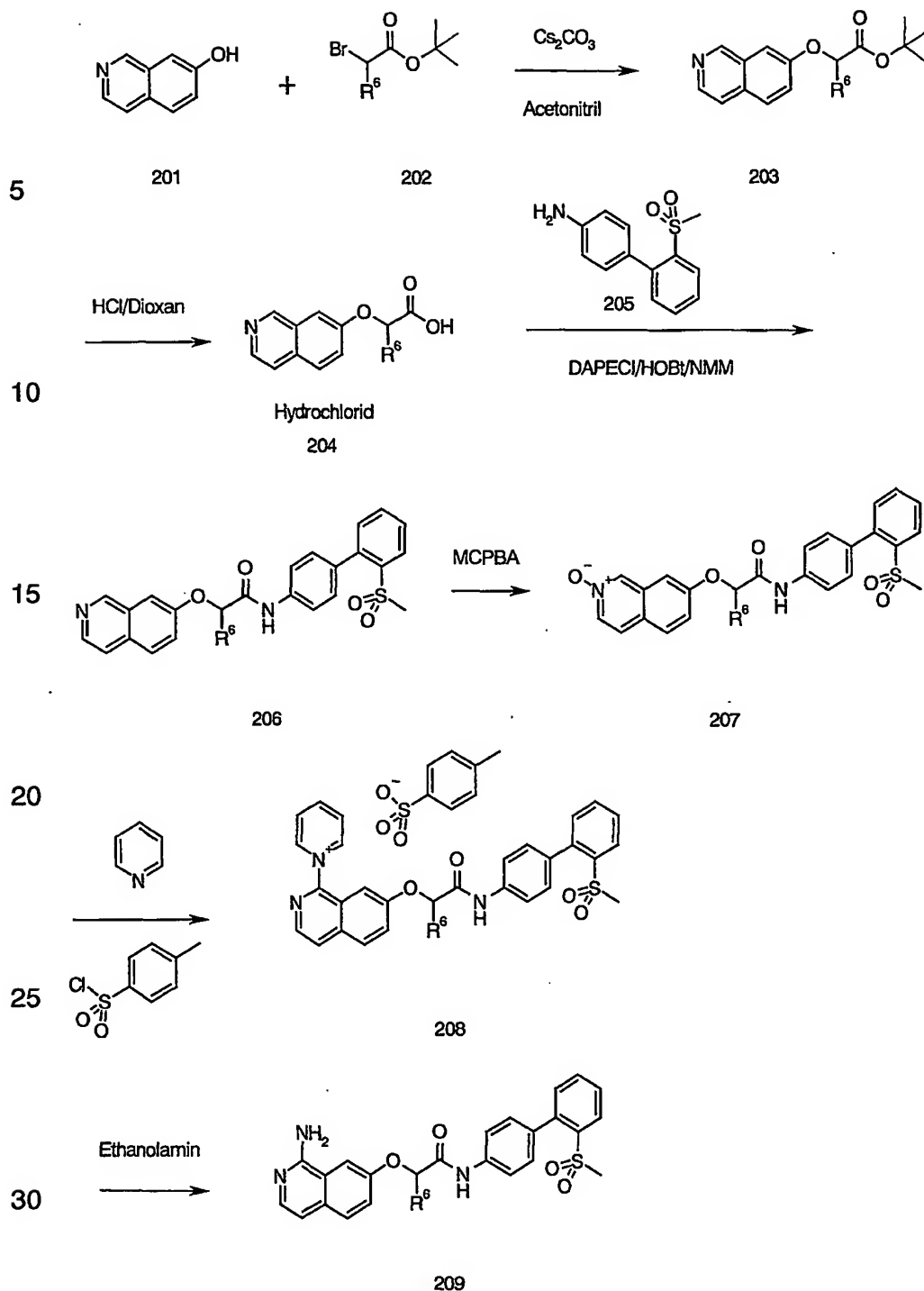
20

25

30

35

- 17 -



geeigneten α -Bromcarbonsäureester 202 zum Isochinolinderivat 203 umgesetzt wird. Aus der Esterfunktion des Isochinolinderivats 203 wird mit Hilfe von Säure die Carbonsäurefunktion freigesetzt. Die Umsetzung kann beispielsweise in HCl/Dioxan durchgeführt werden. Man erhält Verbindung

5 204 dann als Hydrochlorid. Zur Einführung der Biphenylgruppierung wird anschließend mit 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin 205 umgesetzt (DAPECl, tert.-Butanol, N-Methylmorpholin) unter Erhalt der Verbindung 206. Die Einführung der Aminogruppierung am Isochinolinring erfolgt nach einem Verfahren, das in der WO 98/57951 beschrieben ist. Zunächst wird

10 der Stickstoff des Isochinolinrings mit m-Chlorperbenzoesäure oxidiert (207) und dann durch Umsetzung mit Pyridin und p-Toluolsulfonsäurechlorid das Pyridiniumsalz 208 dargestellt. In Ethanolamin wird schließlich der aktive Wirkstoff 209 erhalten.

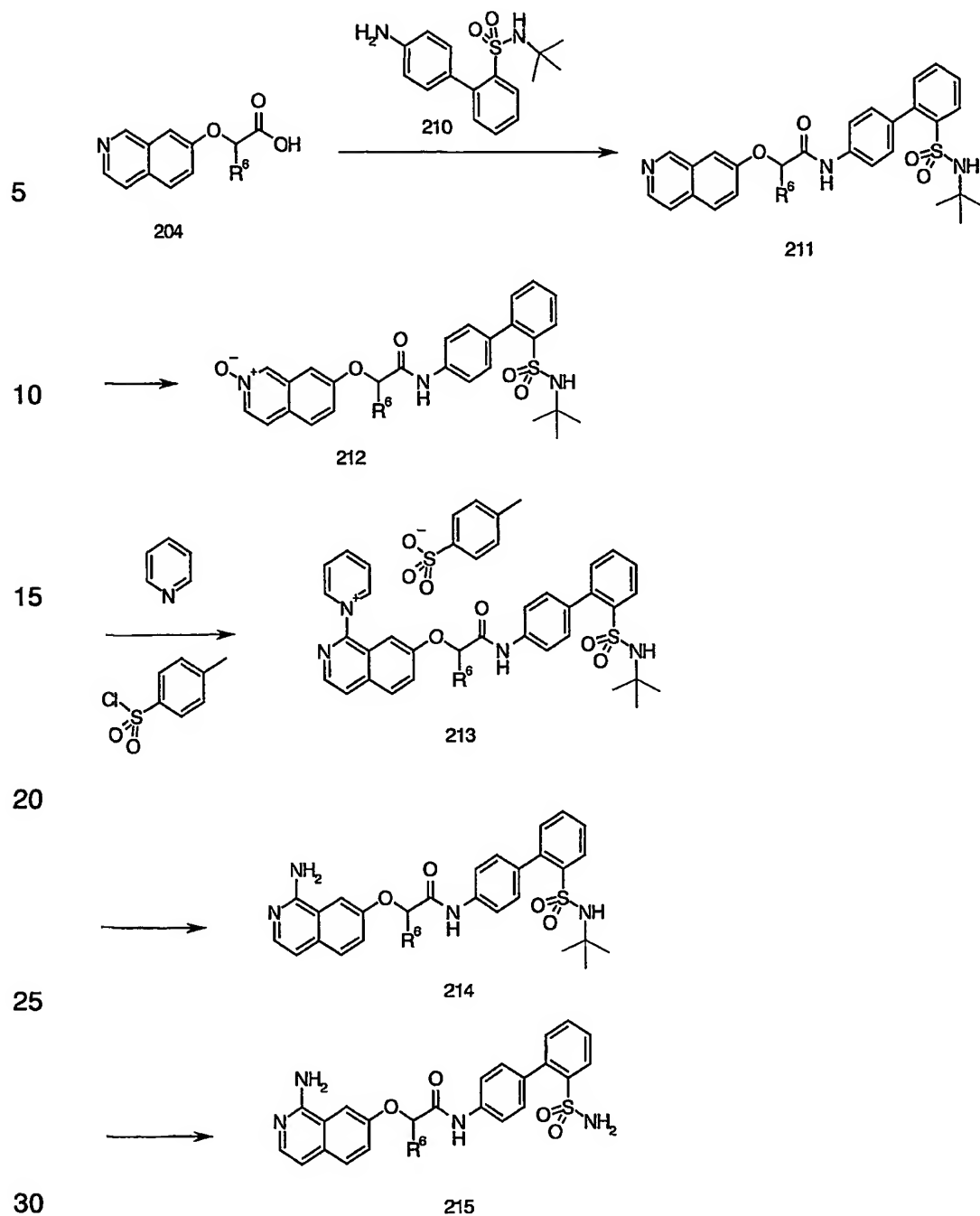
15 Für die Herstellung der Verbindungen, welche eine Sulfamoylgruppe im Biphenylrest aufweisen folgt die Synthese zunächst der im Schema 1 dargestellten Synthese bis zum Hydrochlorid 204. Der weitere Verlauf der Synthese folgt der oben dargestellten Synthese analog, wobei jedoch ein anderer Biphenylbaustein verwendet wird. Die Synthese ist in Schema 2

20 zusammengefaßt.

25

30

35



Schema 2

35

Zunächst wird die Verbindung 204 mit einem geeignet geschützten Biphenyl-
nylderivat 210 zur Verbindung 211 umgesetzt. Wie bereits oben beschrie-
ben, wird zur Einführung der Aminogruppe am Isochinolingerüst zunächst

der Stickstoff oxidiert (212) und dann weiter zum Pyridiniumsalz 213 umgesetzt. In Ethanolamin wird dann die Aminogruppe freigesetzt (214). Als letzte Stufe der Synthese erfolgt die Abspaltung der tert-Butylschutzgruppe an der Sulfamoylgruppe durch Einwirkung von Säure (Trifluoressigsäure/Anisol) unter Erhalt des Wirkstoffs 215.

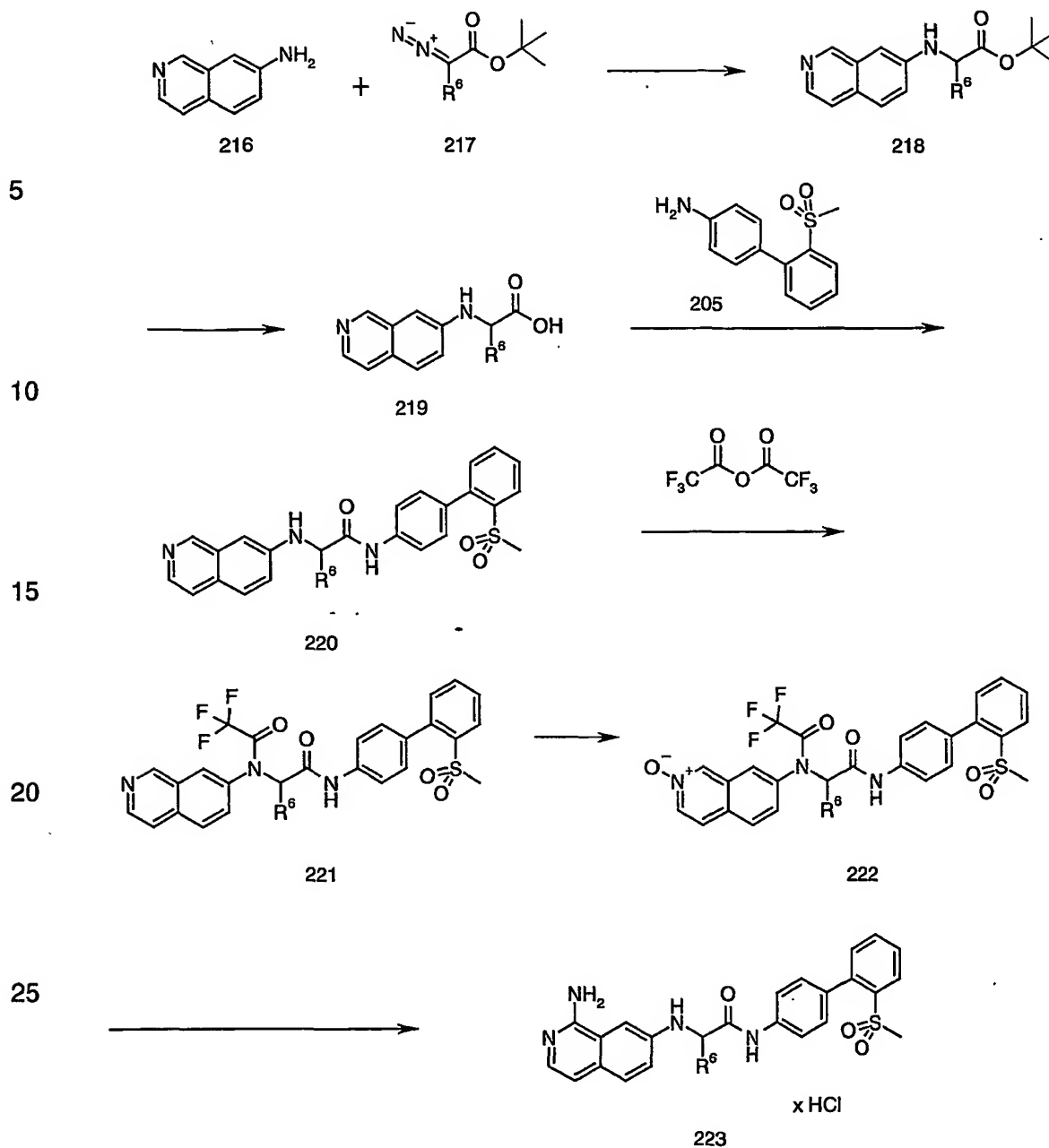
Ein weiterer Syntheseweg ist in Schema 3 gezeigt. Dieser Weg ermöglicht die Herstellung von 1,7-Diaminoisochinolinderivaten.

In einem ersten Schritt erfolgt eine Einführung der Carbonsäureesterfunktion durch Umsetzung von 7-Aminoisochinolin 216 mit dem α -Diazocarbonsäureester 217 unter Katalyse durch Rhodium(II)acetat in Toluol zur Verbindung 218. Die Synthese wurde analog B.R.Henke et al., J.Med.Chem. 1998, 41, 5020 – 5036 durchgeführt. Nach Spaltung des Esters 219 mit HCl/Dioxan wird die Carbonsäure 219 als Hydrochlorid erhalten. Wie bereits oben beschrieben, erfolgt anschließend die Einführung des Biphenylteils in das Molekül durch Umsetzung mit der Verbindung 205 (DAPECI/HOBt/NMM) zur Verbindung 220. Anschließend wird selektiv der dem Isochinolinteil benachbarte Stickstoff durch Umsetzung mit Trifluoressigsäureanhydrid in Dichlormethan geschützt. Man erhält die Verbindung 221. Die Reaktion wird analog M.Pailer und W.J.Hübsch, Monatshefte für Chemie, 1966, 97, 1541-1553 durchgeführt. Es wird dann die Aminogruppe am Isochinolin eingeführt, indem zunächst mit MCPBA zur Verbindung 222 oxidiert wird. Dann wird die Aminogruppe durch Umsetzung mit p-Toluolsulfonylchlorid/Pyridin und anschließender Freisetzung mit Ethanolamin eingeführt. Zum Schluß wird die Trifluoracetylgruppe mit HCl/Isopropanol abgespalten. Man erhält den Wirkstoff 223.

30

35

- 21 -



Schema 3

Die oben angegebenen Reaktionsschemata können vom Fachmann ohne weiteres variiert werden. Beispielsweise können zum Schutz der Ester- oder Aminfunktion auch andere geeignete Schutzgruppen eingesetzt werden. Sofern racemische Gemische bei den Reaktionen erhalten werden, können aus diesen auf die übliche Weise durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet werden, die dann nach

üblichen Verfahren aufgetrennt werden. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte, chiral derivatisierte Methacrylatpolymere).

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht chemischem Weg. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate zum Beispiel zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmoti-

schen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

- 5 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myokardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens verwendet werden.
- 10 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die
- 15 spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation
- 20 ist bevorzugt.

Die Erfindung wird anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

25

2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-*tert*-butylester

- Eine Lösung von 1.00 g (6.89 mmol) 7-Hydroxyisochinolin und 1.63 g (6.89 mmol) 2-Brompentansäure-*tert*-butylester in 40 ml Acetonitril wird mit 2.25 g (6.89 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei
- 30 Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft: 2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-*tert*-butylester als farbloser Feststoff; ESI-MS 302.

2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure Hydrochlorid

35

- 5 Eine Lösung von 1.80 g (5.97 mmol) 2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-*tert*-butylester in 10 ml 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan wird 18 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Lösungsmittel wird abdestilliert: 2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure Hydrochlorid als farbloser Feststoff; ESI-MS 246.

2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid

- 10 Eine Lösung von 94.7 mg (0.386 mmol) 2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure Hydrochlorid, 95.5 mg (0.386 mmol) 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin, 74.0 mg (0.386 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) und 52.1 mg (0.386 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in 1 ml DMF wird mit 80.1 mg (0.800 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der Niederschlag abfiltriert: 2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid als farbloser Feststoff; ESI-MS 475.

- 20 2-(2-Oxy-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid

- 25 Eine Lösung von 128 mg (0.270 mmol) 2-(Isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid in 10 ml Aceton wird mit 81.4 mg (0.330 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, der Rückstand zwischen Ethylacetat und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird eingedampft: 2-(2-Oxy-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid als farbloser Feststoff; ESI-MS 491.

1-{7-[1-(2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-yl)carbamoyl]-butoxy}-isochinolin-1-yl}-pyridinium Toluol-4-sulfonat

- 35 Eine Lösung von 130 mg (0.265 mmol) 2-(2-Oxy-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid in 4 ml Pyridin wird

mit 76 mg (0.40 mmol) 4-Toluolsulfonylchlorid versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert: 1-{7-[1-(2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-yl)carbonyl]-butoxy}-isochinolin-1-yl}-pyridinium Toluol-4-sulfonat als rötlicher Feststoff; ESI-MS 552.

5

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (4)

10

Das so erhaltene rohe 1-{7-[1-(2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-yl)carbonyl]-butoxy}-isochinolin-1-yl}-pyridinium Toluol-4-sulfonat wird in 10 ml Ethanolamin gelöst und 42 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der Niederschlag abfiltriert: 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (4) als gelblicher Feststoff; ESI-MS 490.

15

Beispiel 2

20

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid Trifluoracetat (5)

25

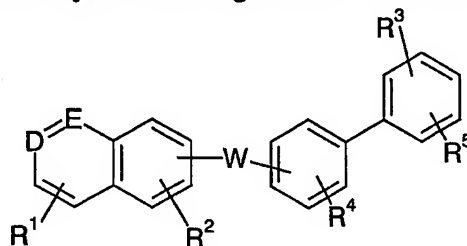
Eine Lösung von 150 mg (0.274 mmol) 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-*tert*-butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid in 4 g Trifluoressigsäure wird mit 1.0 g Anisol versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Der Niederschlag wird abfiltriert: 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid Trifluoracetat (5) als gelblicher Feststoff; ESI-MS 491.

30

35

Patentansprüche

1. Aminoheterocyclen der allgemeinen Formel I,



I

worin bedeuten:

-D=E- -N=C(NH₂)- oder -C(NH₂)=N-

R¹, R² unabhängig voneinander H, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁶COA, NR⁶COAr', NR⁶SO₂A, NR⁶SO₂Ar', COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONR⁶Ar', COR⁷, COAr', S(O)_nA

R³ SO₂(NR⁶)₂, S(O)_nA, CF₃, COOR⁶, OA, CN,

R⁴, R⁵ unabhängig voneinander H, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁶COA, NR⁶COAr', NR⁶SO₂A, NR⁶SO₂Ar', COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONR⁶Ar', COR⁷, COAr', S(O)_nA

R⁶ H, A, [C(R⁷)₂]_nAr' oder [C(R⁷)₂]_nHet

R⁷ H oder A

W CONR⁶C(R⁶)₂CONR⁶[C(R⁶)₂]_l-, -NR⁶C(R⁶)₂CONR⁶[C(R⁶)₂]_l-
-[C(R⁶)₂]_mCONR⁶[C(R⁶)₂]_l- oder -OC(R⁶)₂CONR⁶[C(R⁶)₂]_l-

A Alkyl mit 1 - 20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CH=CH-Gruppen und auch 1 - 7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein, zwei oder dreifach durch A, Ar', Het, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁶COA, NR⁶COAr', NR⁶SO₂A, NR⁶SO₂Ar', COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONR⁶Ar',

		COR ⁷ , COAr', SO ₂ NR ⁶ , S(O) _n Ar' oder S(O) _n A substituiertes Phenyl oder Naphthyl
5	Ar'	unsubstituiertes oder ein, zwei oder dreifach durch A, OR ⁷ , N(R ⁷) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NR ⁷ COA, NR ⁷ SO ₂ A, COOR ⁷ , CON(R ⁷) ₂ , COR ⁷ , SO ₂ NR ⁷ oder S(O) _n A substituiertes Phenyl oder Naphthyl
10	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/ oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein, zwei- oder dreifach durch A, OR ⁷ , N(R ⁷) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NR ⁷ COA, NR ⁷ SO ₂ A, COOR ⁷ , CON(R ⁷) ₂ , COR ⁷ , SO ₂ NR ⁷ , S(O) _n A und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,
15	Hal	F, Cl, Br oder I
	n	0, 1 oder 2
	m	1 oder 2
	l	0 oder 1
20		sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

2. Verbindungen nach Anspruch 1:

- 25 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (1),
 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (2),
 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-hexansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (3),
 30 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (4),
 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (5),
 35 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-acetamid (6),

- 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-methyl-butyramid (7),
2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-3-methyl-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (9),
5 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-4-methyl-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (11),
2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-2-phenyl-*N*-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (12),
2-(1-Amino-isochinolin-7-ylamino)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-phenyl-propionamid (14),
10 2-(2-Amino-chinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (21),
2-(1-Amino-isochinolin-5-yloxy)-hexansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (81),
15 2-(1-Amino-isochinolin-5-yloxy)-hexansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (82),
2-(1-Amino-isochinolin-5-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (83),
2-(1-Amino-isochinolin-5-yloxy)-pentansäure-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-amid (84),
20 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-amid (85),
2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-2-ylmethyl)-amid (86),
25 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (87),
2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid (88),
2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-amid (89),
30 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-pentansäure-(3'-cyano-biphenyl-4-yl)-amid (90).

3. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- 5 4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Arzneimittelwirkstoffe.
5. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Thrombosen, myokardialem
10 Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Inhibitoren des Koagulationsfaktors X_a .
15
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VII_a .

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/10786

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D217/22 A61K31/472

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 55146 A (KIM EUNICE EUN KYEONG ;HEO YONG SEOK (KR); LEE SUN HWA (KR); LEE S) 2 August 2001 (2001-08-02) claims page 38, line 13-23	1,3-5
P,X	WO 00 71512 A (COR THERAPEUTICS INC) 30 November 2000 (2000-11-30) claims page 108; example 31 page 96; example 26	1,3-5



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 February 2002

Date of mailing of the international search report

20/02/2002

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/10786

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 00 71510 A (COR THERAPEUTICS INC) 30 November 2000 (2000-11-30) claims page 103; examples 36-38 page 102; example 35 page 101; examples 33,34 page 97; example 29	1,3-5
P,X	WO 00 71507 A (COR THERAPEUTICS INC) 30 November 2000 (2000-11-30) claims page 89; example 71	1,3-5
A	WO 99 11657 A (CREW ANDREW PHILIP AUSTIN ;JONES STUART DONALD (GB); MORGAN PHILLI) 11 March 1999 (1999-03-11) cited in the application claims examples	1,3-5
A	WO 00 24718 A (TIMMERS CORNELIS MARIUS ;AKZO NOBEL NV (NL); REWINKEL JOHANNES BER) 4 May 2000 (2000-05-04) claims examples	1,3-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int ☐ ☒ International Application No
PCT/EP 01/10786

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0155146	A	02-08-2001	AU 2712201 A WO 0155146 A1	07-08-2001 02-08-2001
WO 0071512	A	30-11-2000	AU 5158100 A AU 5283700 A WO 0071509 A1 WO 0071512 A1	12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000 30-11-2000
WO 0071510	A	30-11-2000	AU 5041300 A AU 5283800 A AU 5723500 A WO 0071510 A2 WO 0071511 A2 WO 0071508 A2	12-12-2000 12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000 30-11-2000 30-11-2000
WO 0071507	A	30-11-2000	AU 5155500 A AU 5283900 A WO 0071493 A2 WO 0071507 A2	12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000 30-11-2000
WO 9911657	A	11-03-1999	AU 8875398 A AU 8875798 A EP 1012166 A1 EP 1009758 A1 WO 9911657 A1 WO 9911658 A1 US 6262069 B1	22-03-1999 22-03-1999 28-06-2000 21-06-2000 11-03-1999 11-03-1999 17-07-2001
WO 0024718	A	04-05-2000	AU 6341399 A BR 9914694 A CZ 20011440 A3 WO 0024718 A1 EP 1123280 A1 NO 20011966 A	15-05-2000 10-07-2001 12-09-2001 04-05-2000 16-08-2001 23-04-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/10786

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D217/22 A61K31/472		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 01 55146 A (KIM EUNICE EUN KYEONG ;HEO YONG SEOK (KR); LEE SUN HWA (KR); LEE S) 2. August 2001 (2001-08-02) Ansprüche Seite 38, Zeile 13-23	1,3-5
P,X	WO 00 71512 A (COR THERAPEUTICS INC) 30. November 2000 (2000-11-30) Ansprüche Seite 108; Beispiel 31 Seite 96; Beispiel 26	1,3-5
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "a" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 11. Februar 2002		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 20/02/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Stix-Malaun, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intel ☐ nales Aktenzeichen

PCT/EP 01/10786

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 00 71510 A (COR THERAPEUTICS INC) 30. November 2000 (2000-11-30) Ansprüche Seite 103; Beispiele 36-38 Seite 102; Beispiel 35 Seite 101; Beispiele 33,34 Seite 97; Beispiel 29 _____	1,3-5
P,X	WO 00 71507 A (COR THERAPEUTICS INC) 30. November 2000 (2000-11-30) Ansprüche Seite 89; Beispiel 71 _____	1,3-5
A	WO 99 11657 A (CREW ANDREW PHILIP AUSTIN ;JONES STUART DONALD (GB); MORGAN PHILLI) 11. März 1999 (1999-03-11) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Beispiele _____	1,3-5
A	WO 00 24718 A (TIMMERS CORNELIS MARIUS ;AKZO NOBEL NV (NL); REWINKEL JOHANNES BER) 4. Mai 2000 (2000-05-04) Ansprüche Beispiele _____	1,3-5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/10786

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0155146 A	02-08-2001	AU 2712201 A WO 0155146 A1	07-08-2001 02-08-2001
WO 0071512 A	30-11-2000	AU 5158100 A AU 5283700 A WO 0071509 A1 WO 0071512 A1	12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000 30-11-2000
WO 0071510 A	30-11-2000	AU 5041300 A AU 5283800 A AU 5723500 A WO 0071510 A2 WO 0071511 A2 WO 0071508 A2	12-12-2000 12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000 30-11-2000 30-11-2000
WO 0071507 A	30-11-2000	AU 5155500 A AU 5283900 A WO 0071493 A2 WO 0071507 A2	12-12-2000 12-12-2000 30-11-2000 30-11-2000
WO 9911657 A	11-03-1999	AU 8875398 A AU 8875798 A EP 1012166 A1 EP 1009758 A1 WO 9911657 A1 WO 9911658 A1 US 6262069 B1	22-03-1999 22-03-1999 28-06-2000 21-06-2000 11-03-1999 11-03-1999 17-07-2001
WO 0024718 A	04-05-2000	AU 6341399 A BR 9914694 A CZ 20011440 A3 WO 0024718 A1 EP 1123280 A1 NO 20011966 A	15-05-2000 10-07-2001 12-09-2001 04-05-2000 16-08-2001 23-04-2001